

Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter

Auch bei scheinbar unspezifischen Symptomen daran denken

Im Kindesalter treten Schilddrüsenerkrankungen entweder bei Geburt auf (kongenitale Formen) oder sie manifestieren sich im Verlauf des Kindes- und Jugendalters, mit einem Häufigkeitsgipfel in der Pubertät. Zeichen einer Schilddrüsenpathologie sind Struma und die klinischen Zeichen, assoziiert mit Hypothyreose oder Hyperthyreose.

Von Gabor Szinnai

Neonatale Hypothyreose gefährdet die zerebrale Entwicklung des Neugeborenen, falls die Diagnose nicht gestellt oder keine Behandlung eingeleitet wird. Neonatale Hyperthyreose ist passager, kann aber durch eine klinisch schwere Hyperthyreose mit Dehydratation, Hyperthermie und Herzinsuffizienz den Neonaten vital gefährden.

Hashimoto-Thyreoiditis-bedingte Hypothyreose kann zu Wachstumsstörungen und Pubertas tarda führen, während ein M. Basedow in der Pubertät eine Anorexia mentalis vortäuschen kann.

Im Kontext dieses breiten Alters- und wenig spezifischen Symptomspektrums ist die Differenzialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter immer zu erwägen.

Kongenitale Hypothyreose

Die häufigsten Ursachen der kongenitalen Hypothyreose sind

1. die Schilddrüsendysgenese (75–80% aller Fälle), ein Spektrum von Entwicklungsstörungen der Schilddrüse, und
2. die Schilddrüsen-Dyshormonogenese, ausgelöst durch genetische Mutationen in Enzymen, die für die Schilddrüsenhormonsynthese notwendig sind (10–15% aller Fälle).

Zentrale Hypothyreosen, bedingt durch Defekte im Hypothalamus oder der Hypophyse, sind selten isoliert, sondern treten häufig im Kontext eines Panhypopituitarismus auf (1–3).

Unabhängig von der Ätiologie kommt es zur intrauterinen und neonatalen Hypothyreose, welche aber bei Geburt in weniger als 10 Prozent der Fälle klinisch erkennbar ist. Vor der Einführung des neonatalen Screenings entwickelten diese Kinder erst über Wochen klinische Zeichen einer Hypothyreose, wie Ikte-

rus prolongatus, rasche Gewichtszunahme bei Trinkfaulheit, oder Hypotonie. Gleichzeitig führte die Hypothyreose zu schwerer zerebraler Schädigung mit deutlich erniedrigtem IQ, Schwerhörigkeit und spezifischen neurokognitiven Teilleistungsstörungen (1, 2). Mit der Einführung des TSH-basierten neonatalen Screenings werden periphere (schilddrüsenbedingte) kongenitale Hypothyreoseformen (Dysgenese und Dyshormonogenese) anhand des hohen TSH identifiziert. Zentrale hypophysäre oder hypothalamische Hypothyreoseformen mit fehlender TSH-Sekretion werden durch das TSH-basierte Screening nicht erkannt, da sie kein erhöhtes TSH aufweisen. Diese Formen müssen in der Schweiz auch heute noch klinisch diagnostiziert werden. Deshalb ist bei der Ein-Monats-Kontrolle bei hypothyreoseverdächtigen Symptomen (Ikterus prolongatus, Hypotonie etc.) eine Laborkontrolle der Schilddrüsenwerte angezeigt.

Ein positives neonatales Screeningresultat ist ein Notfall, sowohl emotional für die Eltern wie auch medizinisch für den Neonaten. Eine Bestätigungsdia- gnose mit venösem TSH und freiem T4 (fT4) muss sofort ab-

Kongenitale Hypothyreose

- positives Screening = Notfall
Sofortiges Aufgebot und Aufklärung der Eltern, Bestätigungsdia- gnose und sofortige Therapie sind notwendig.
- zentrale Hypothyreosen = klinische Diagnose
Zentrale Hypothyreosen werden in der Schweiz durch das TSH-basierte Screening NICHT erkannt! Deshalb bei klinischen Zeichen der neonatalen Hypothyreose in den ersten Lebenswochen (z.B. 1-Monats-Kontrolle) trotz normalem neonatalem Screening Schilddrüsenwerte kontrollieren.
- engmaschige Therapiekontrolle in den ersten zwei Lebensjahren

genommen und eine Behandlung noch vor dem Eintreffen der Laborresultate eingeleitet werden. Gleichzeitig ist eine ausführliche Diagnoseeröffnung und Beruhigung der Eltern bezüglich guter Langzeitprognose absolut essenziell (1, 2).

Die Therapie mit Levothyroxin (L-T4) sollte in einer Dosis von 10 bis 15 µg/kg KG/Tag begonnen werden. Die Tabletten sollten zermörsert und mit etwas Tee oder Milch verabreicht werden. Von Apothekern selbst hergestellte L-T4-Kapseln haben eine zu hohe Dosisvarianz und sind gemäss internationalen Guidelines nicht zu verwenden. Die Wichtigkeit der konsequenten Behandlung für die zerebrale Entwicklung und das Wachstum müssen mit den Eltern immer wieder besprochen werden. Um die Dosis optimal an die rasche Gewichtszunahme, insbesondere im ersten Lebensjahr, anzupassen, werden häufige Laborkontrollen (ein- bis zweimonatlich) empfohlen. Nach jeder Dosisänderung sollte eine Kontrolluntersuchung nach vier bis sechs Wochen erfolgen. Das langfristige Ziel ist eine adäquate Substitution ohne Anstieg des TSH über die obere Norm unter Vermeidung einer Über-substitution (1, 2).

Im Allgemeinen durchlaufen Kinder mit kongenitaler Hypothyreose unter guter Compliance eine normale psychomotorische Entwicklung. Ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Teilleistungsstörungen findet sich insbesondere bei Kindern mit fehlenden Knieepiphysen im Röntgenbild bei Geburt als Hinweis auf eine langdauernde ausgeprägte intrauterine Hypothyreose, Kindern mit sehr niedrigem totalem oder freiem T4 und sehr hohem TSH bei Diagnose und Kindern mit schlechter Therapieeinstellung im ersten Lebensjahr. Bei diesen Kindern gilt es besonders aufmerksam die psychomotorische Entwicklung zu verfolgen und frühzeitig spezifische Abklärungen und, falls nötig, Therapien einzuleiten (1, 2).

Neonatale Hyperthyreose

Die neonatale Hyperthyreose kann bei einem kleinen Teil der Kinder (ca. 20%) auftreten, deren Mütter an einem M. Basedow leiden oder vor Jahren daran gelitten haben. Es handelt sich dabei um eine «Leih»-Hyperthyreose durch transplazentare Passage von aktivierenden TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) der

Mutter. Jedoch können blockierende TRAK ebenfalls auftreten, so dass mindestens gleich viele Kinder von Müttern mit M. Basedow an einer Hypo- oder Hyperthyreose leiden.

Die TRAK zirkulieren nicht nur im Blut von Müttern mit aktivem M. Basedow unter Thyreostatika, sondern persistieren über Jahre, auch wenn die Mutter eine Thyreoidektomie oder eine Radiojodtherapie hatten und aktuell euthyreot sind.

Seit 2011 sind internationale Guidelines definiert, die ein TRAK-Screening bei Schwangeren mit einer Vorgeschichte oder einer aktiven autoimmunen Hyperthyreose im zweiten Trimenon empfehlen (4, 5). Es sind nur Kinder gefährdet, deren Mütter während der Schwangerschaft einen 2- bis 3-fach erhöhten TRAK-Titer aufweisen. Diese Kinder benötigen zusätzliche Abklärungen: TRAK-Antikörper und TSH, fT4, T3 im Nabelschnurblut und klinische Untersuchung auf mögliche Hinweise auf Hyperthyreose oder Hypothyreose. Sind die TRAK im Nabelschnurblut negativ, sind ausser dem regulären neonatalen Screening keine weiteren Abklärungen notwendig. Sind die TRAK im Nabelschnurblut positiv, sollten bei dem Kind zum Zeitpunkt des neonatalen Screenings und zwischen dem 5. und 14. Lebenstag je nach Klinik und Laborverlauf mehrfach nochmals TSH, FT4 und T3 gemessen werden. Gleichzeitig ist immer auch auf klinische Zeichen der Hyperthyreose wie Tachykardie, Tachypnoe, Hyperthermie, Schwitzen, Zitterigkeit, Unruhe, Struma, SGA, Mikrozephalie, Diarrhö, Dehydratation und fehlende Gewichtszunahme und der Hypothyreose (siehe oben) zu achten. Die klinischen Zeichen entwickeln sich häufig nicht sofort am 1. Lebenstag, sondern ab dem 4. Lebenstag mit einem Peak um den 7. bis 14. Lebenstag. Die klinischen Zeichen sind einerseits abhängig von der Balance zwischen aktivierenden und blockierenden TRAK und andererseits durch die transplazentare Passage von Thyreostatika bedingt, welche aufgrund ihrer Halbwertszeit das Kind in den ersten vier Lebenstagen vor Hyperthyreosezeichen schützen können. Deshalb benötigen Kinder mit positiven TRAK in der Nabelschnur auch nach dem Austritt aus der Geburtsklinik wiederholte klinische und laborchemische Kontrollen beim Kinderarzt (4–6).

Thyreostatika werden durch die Muttermilch an den Säugling weitergegeben. Deshalb wurden maximal erlaubte Dosierungen von Carbimazol (1. Wahl beim Stillen) und Propylthiouracil (2. Wahl wegen möglicher Hepatotoxizität) unter Stillen definiert, um eine iatrogene Hypothyreose des Säuglings durch Thyreostatika zu vermeiden (4, 5). Eine frühzeitige Kommunikation zwischen Geburtshelfern, dem Erwachsenenendokrinologen der Mutter und den Neonatologen hilft, um alle notwendigen diagnostischen Schritte in Ruhe zu planen und die Mutter darüber auch aufzuklären.

Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine autoimmune Erkrankung, welche durch Aktivierung spezifischer B- und T-Lymphozyten gegen schilddrüsenspezifische Antigene, wie die Thyreoperoxidase (TPO) und Thyro-

Neonatale Hyperthyreose



- Kinder von Müttern mit M. Basedow und negativen TRAK tragen kein Risiko für eine neonatale Hyperthyreose.
- Kinder von Müttern mit 2- bis 3-fach erhöhten TRAK oder fehlenden mütterlichen Informationen benötigen eine Kontrolle der TRAK und von TSH, fT4 und T3 im Nabelschnurblut.
- Kinder mit negativen TRAK im Nabelschnurblut benötigen keine weiteren Kontrollen.
- Kinder mit positiven TRAK im Nabelschnurblut benötigen klinische und laborchemische Kontrollen von TSH, FT4 und T3
 1. zusammen mit dem neonatalen Screening
 2. je nach Klinik und Laborverlauf eventuell mehrfach zwischen dem 5. und 14. Lebenstag.

globulin (TG), primär zu diffuser chronischer Infiltration und sekundär zu langsamer Apoptose der folliculären Schilddrüsenzellen und damit langfristig zu Organdestruktion und Funktionsverlust führt (7).

Die Erkrankung ist multifaktoriell, sowohl genetische als auch Umweltfaktoren spielen in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Die Hashimoto-Thyreoiditis kann familiär gehäuft auftreten. Sie kann isoliert oder in Kombination mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 1, Zöliakie, M. Addison, Vitiligo oder Alopecia areata auftreten. Treten mehrere autoimmune Erkrankungen gleichzeitig auf, spricht man vom autoimmunen polyglandulären Syndrom (APS Typ 1 oder 2). Im Weiteren tragen Patienten mit Down- oder Turner-Syndrom ein deutlich erhöhtes Risiko für Hashimoto-Thyreoiditis (7).

Die Dynamik des autoimmunen Prozesses ist individuell sehr unterschiedlich. Das klinische Spektrum reicht von rascher kompletter Destruktion der Schilddrüse mit schwerer Hypothyreose bis zu über Jahre stabiler nur sehr milder Entzündung, assoziiert mit entweder euthyreoter Stoffwechsellage oder nur minimal erhöhtem TSH. Bei rascher Destruktion der Schilddrüse kann passager für ein paar Wochen bis wenige Monate sogar eine hyperthyreote Phase auftreten (Hashitoxikosis), welche in Einzelfällen den Einsatz von niedrigdosierten Thyreostatika notwendig macht (7, 8).

Klinisch manifestiert sich die Hashimoto-Thyreoiditis durch Struma und eine lange Reihe unspezifischer Zeichen, die mit Hypothyreose assoziiert sein können, wie Leistungsknick, Müdigkeit, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme, Obstipation oder Depression. Bleibt eine manifeste Hypothyreose undiagnostiziert, kann es zu Wachstumsknick und Pubertas tarda kommen. Die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis stellt sich durch den Nachweis von Anti-TPO- und Anti-TG-AK im Blut. Die Schilddrüsenfunktion kann dabei euthyreot, kompensiert hypothyreot (erhöhtes TSH bei normalem fT4) oder manifest hypothyreot (hohes TSH und tiefes fT4) sein. Sonografisch findet sich ein typisches Bild mit entzündlich verändertem Parenchym. Im Verlauf können sich kleine hypoechogene Schilddrüsenknoten entwickeln (7).

Eine L-T4-Substitution ist in folgenden Fällen indiziert: manifeste Hypothyreose, kompensierte Hypothyreose mit TSH > 10 mU/L. Im Weiteren wird eine niedrig dosierte L-T4-Substitution bei euthyreoter Struma empfohlen, da dadurch die Strumagrösse auch bei normalem oder nur leicht erhöhtem TSH (< 10 mU/L) verringert werden kann (7, 9). Die optimale Dosis muss individuell angepasst werden. Insbesondere bei schwerer Hypothyreose sollte die Dosis langsam eingeschlichen werden, um hyperthyreote Symptome zu vermeiden. Bei Patienten mit einem TSH < 10 mU/L ohne Therapie ist das Risiko für eine manifeste Hypothyreose rund 5 Prozent pro Jahr, sodass Kontrollen im Verlauf empfohlen sind (7).

Morbus Basedow

M. Basedow ist ebenfalls eine Autoimmunerkrankung. Im Gegensatz zur Hashimoto-Thyreoiditis kommt es aber nicht zu einer Destruktion des Gewe-

Hashimoto-Thyreoiditis



- Struma ist ein häufiges und spezifisches, aber kein obligates klinisches Zeichen.
- Die Schilddrüsenwerte sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, Down-Syndrom, und Turner-Syndrom regelmässig kontrolliert werden. Bei anderen Autoimmunerkrankungen ist die Grösse der Schilddrüse palpatorisch regelmässig zu kontrollieren. Labortests sind bei klinisch suggestiven Zeichen sinnvoll.
- Die Substitutionstherapie muss individuell angepasst und während des Wachstums regelmässig kontrolliert werden.

bes, sondern nur zu einer unkontrollierten Hyperstimulation der Schilddrüse durch Antikörper, die den TSH-Rezeptor stimulieren (TRAK). Wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis ist die Ätiologie multifaktoriell, eine genetische Disposition aber klar mit Polymorphismen in spezifischen Genen assoziiert (HLA, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3) (10,11). Der Einfluss von Umweltfaktoren wie psychischem Stress und Rauchen ist im Erwachsenenalter nachgewiesen, für das Kindesalter sind keine spezifischen Auslöser bekannt. Der M. Basedow tritt am häufigsten während der Pubertät auf, jedoch sind Fälle ab dem zweiten Lebensjahr bekannt (11).

Die Hyperstimulation der Schilddrüse führt zu vermehrter Synthese und Sekretion von T3 und T4. Klinische Zeichen der Hyperthyreose sind Struma, Tremor, Tachykardie, Gewichtsabnahme trotz Heiss hunger, körperlicher Leistungsknick, Nervosität und Konzentrationsstörungen. Die endokrine Orbitopathie findet sich bei Kindern deutlich seltener als bei Adoleszenten und Erwachsenen. Ein akzeleriertes Längenwachstum tritt nur bei lange nicht diagnostizierten Patienten auf (10, 11).

Die Diagnose wird gestellt aufgrund der Klinik, des biochemischen Nachweises der Hyperthyreose (supprimiertes TSH mit erhöhten peripheren Schilddrüsenwerten) und des erhöhten TRAK-Titers (10, 11).

Die Therapie der Wahl im Kindesalter sind Thyreostatika, wobei Propylthiouracil wegen der Hepatotoxizität im Kindesalter nicht mehr verwendet werden sollte (12). Die Therapie normalisiert die Schilddrüsenfunktion innerhalb von vier bis sechs Wochen. Die Dosis sollte aufgrund regelmässiger Kontrollen der Schilddrüsenfunktion in den ersten drei Monaten engmaschig angepasst werden. Zwei Jahre nach Absetzen einer im allgemeinen zweijährigen Thyreostatikatherapie ist das Rezidivrisiko hoch (66%); besonders hoch

Morbus Basedow



- Struma, Tachykardie und Gewichtsverlust sind Leitsymptome. Die Erkrankung kann bereits ab dem Kleinkindesalter auftreten.
- Die klinische Diagnose wird bestätigt durch den Nachweis einer hyperthyreoten Stoffwechsellage und positiven TRAK (den TSH-Rezeptor stimulierende Antikörper).
- Die Therapie der Wahl sind Thyreostatika. Die Therapie muss individuell angepasst und die Eltern über die möglichen Nebenwirkungen detailliert aufgeklärt werden.

ist es während der Pubertät. Aufgrund verschiedener klinischer Parameter bei Diagnosestellung kann das Rezidivrisiko detailliert abgeschätzt werden (13). Zu beachten gilt es die bekannten häufigen kutanen und seltenen hepatischen und hämatologischen Nebenwirkungen wie Pruritus, Exanthem, Urtikaria, Nausea, Hepatitis und Agranulozytose. Eine definitive Therapie durch Thyreoidektomie ist zu erwägen bei mehrfachen Rezidiven, schwieriger medikamentöser Einstellung oder relevanten Nebenwirkungen der Thyreostatika. Die Radiojodtherapie wird in Europa im Gegensatz zu den USA erst nach der Pubertät als definitive Therapieoption erwogen (11).

Knoten und Tumoren

Schilddrüsenknoten kommen bei Kindern in Ländern mit adäquater Jodversorgung, wie in der Schweiz, selten vor. Kleine multiple hypoechoogene Knoten unter 6 mm Durchmesser können bei Hashimoto-Thyreoiditis auftreten. Schilddrüsenkarzi-

Knoten und Tumore



- Knoten und Tumore sind selten und müssen zeitnah durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team abgeklärt werden.

nome als Sekundärmalignome bei St. n. Strahlentherapie für ein onkologisches Leiden sind im Verlaufe des Lebens von Krebsüberlebenden häufig und können sich bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren. In jedem Fall ist ein isolierter Knoten ab 1 cm Durchmesser bei Kindern häufiger maligne als bei Erwachsenen und muss immer zeitnah durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team abgeklärt werden (13, 14).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Gabor Szinnai, PhD
 Leitender Arzt
 Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
 Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
 Spitalstrasse 33
 4031 Basel
 E-Mail: gabor.szinnai@ukbb.ch

Literatur:

1. Léger J et al.: European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363–384.
2. Grüters A, Krude H: Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 104–113.
3. Szinnai G: Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014; 26: 60–78.
4. Stagnaro-Green SA et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125.
5. De Groot L et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–2565.
6. Van der Kaay DCM, Wasserman JD, Palmert MR: Management of neonates born to mothers with Graves' Disease. *Pediatrics* 2016; 137: e20151878.
7. Radetti G: Clinical aspects of Hashimoto thyroiditis. *Endocr Dev* 2014; 26: 158–170.
8. Radetti G et al.: The natural history of normal/mild elevated TSH serum level in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 39–398.
9. Svensson J et al.: Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1729–1734.
10. De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; epub ahead of print doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
11. Léger J et al.: Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 233–243.
12. Rivkees SA, Szarfman A: Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260–3267.
13. Kaguelidou F et al.: Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of anti-thyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817–3826.
14. Gupta A et al.: A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3238–3245.
15. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer, Francis GL et al.: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716–759.